

Abstract

The arcuate nucleus of the hypothalamus (ARH) represents a key neuronal structure of the melanocortin system in control of energy homeostasis. On the cellular level, antagonistic neuronal populations of neuro peptide Y (NPY) and Agouti-related peptide (AgRP) co-expressing neurons and proopiomelanocortin (POMC) expressing neurons in the ARH are able to sense and integrate a variety of multimodal stimuli reflecting the energy state of the animal. Thereby, AgRP/NPY neurons promote orexigenic effects and increase food intake while POMC neurons promote anorectic effects and reduce food intake. While extensive studies on electrophysiological and molecular properties have revealed a high degree of heterogeneity within the POMC neuron population, the exact functional implications have not been thoroughly studied, nor the classification of the subpopulations defined. Moreover, there is evidence for an involvement of POMC neurons in physiological functions in addition to the control of energy homeostasis and might link the ARH to the temperature homeostasis system. This study assesses the impact of local temperature changes on POMC neuron activity and provides a new modality of POMC neuron functionality by demonstrating intrinsically warm sensing, temperature insensitive and cold sensing POMC neuron subtypes. The here provided thesis presents data of local temperature fluctuation within the ARH of freely behaving mice, thereby underlining the relevance of this newly-described physical stimulus to POMC neurons. Pharmacological studies identify the TRPC5 ion channel as the main temperature sensor in cold sensing neurons and provides further evidence for the multimodal functionality of this subtype since the TRPC5 ion channel was also shown to be crucial for POMC dependent leptin signaling.

To further define and characterize POMC neuron subtypes, novel mouse models with Cre/Dre-dependent recombinant labelling for leptin and glucagon-like peptide 1 (Glp1) receptor expressing neurons were examined in collaboration. Here, the subtype-specific modulations by the respective energy state communicating neuropeptides leptin and Glp1 were investigated.

Abstract

Taken together, this work provides an in-depth analysis of POMC subtypes defined by the expression of neuropeptide receptors. Besides the high number of described hormonal and peptidergic stimuli that provide information of the animal's energy state, this thesis identifies a new physiological functions and modalities of POMC neurons by identifying local temperature as an effective modulator and an additional input to ARH neurons.

Zusammenfassung

Der Arcuate Nucleus des Hypothalamus (ARH) stellt eine neuronale Schlüsselstruktur des Melanocortin-Systems zur Steuerung der Energiehomöostase dar. Auf zellulärer Ebene sind antagonistische Populationen von Neuropeptid Y (NPY) und Agouti-related Peptid (AgRP) koexprimierenden Neuronen und Proopiomelanocortin (POMC) exprimierende Neuronen innerhalb des ARHs in der Lage, eine Vielzahl von multimodalen Stimuli, welche den Energiezustand des Tieres widerspiegeln, wahrzunehmen und zu integrieren. Dabei fördern AgRP/NPY-Neuronen orexigene Effekte und erhöhen die Nahrungsaufnahme, wohingegen POMC-Neurone anorektische Effekte fördern und die Nahrungsaufnahme reduzieren. Während umfangreiche Studien zu elektrophysiologischen- und molekularen Eigenschaften ein immenses Maß an Heterogenität innerhalb der POMC-Neuronenpopulation aufzeigen, wurden die genauen funktionellen Implikationen unzureichend untersucht und die Neurone konnten bislang nicht dezidiert in Subpopulationen eingeteilt werden. Darüber hinaus gibt es Hinweise für eine Beteiligung von POMC-Neuronen an physiologischen Funktionen, die über die Kontrolle der Energiehomöostase hinausgehen und den ARH mit dem System der Temperaturhomöostase in Verbindung bringen könnten.

Diese Arbeit untersucht daher den Einfluss lokaler Temperaturänderungen auf die neuronale Aktivität von POMC Neuronen und zeigt eine neue Modalität der Neurone auf, indem sie intrinsisch warm-aktivierte, temperature-unempfindliche und kalt-aktivierte POMC-Neuronen-Subtypen aufzeigt. Weitergehend beschreibt diese Arbeit lokale Temperaturschwankungen innerhalb des ARH von Mäusen und unterstreicht damit die Relevanz dieses neu beschriebenen physikalischen Stimulus für POMC Neurone. Während der TRPC5-Ionenkanal als der Haupttemperatursensor in kalt-aktivierten Neuronen identifiziert wird, liefert dieses Ergebnis einen weiteren Beweis für die multimodale Funktionalität dieses Neuronen Subtypes, da sich der TRPC5-Ionenkanal auch als entscheidend für die POMC-abhängige Leptin-Signalübertragung erwiesen hat.

Zur weiteren Definition und Charakterisierung von POMC-Neuron-Subtypen wurden in Kooperation neuartige Mausmodelle mit Cre/Dre-abhängiger rekombinanter Markierung in Leptin- und Glukagon-like Peptide 1 (Glp1 Rezeptor exprimierende Neuronen untersucht. Dabei wurden die subtyp-spezifischen Modulationen durch die jeweiligen Energiezustand kommunizierenden Neuropeptide Leptin und Glp1 untersucht.

Zusammengefasst bietet diese Arbeit eine tiefgreifende Analyse von POMC-Subtypen, welche durch die Expression von Neuropeptid-Rezeptoren definiert sind. Neben der hohen Anzahl beschriebener hormoneller und peptiderger Stimuli die für den Energiezustand der Tiere kodieren, beschreibt diese Arbeit eine neue physiologische Funktion von POMC Neuronen indem Temperatur als effektiver Modulator und als zusätzlicher Input für POMC Neurone innerhalb des ARH beschrieben wird.